J South Med Univ, 2016, 36(8): 1163-1164 doi 10.3969/j.issn.1673-4254.2016.08.26

病例报告

Daclatasvir联合asunaprevir治疗基因1b型慢性丙型肝炎1例报告

皮赛男，陈友鹏
暨南大学附属第一医院感染科，广东 广州 510630

摘要： Daclatasvir和asunaprevir作为直接抗病毒药物来联合治疗基因1b型慢性丙型肝炎患者，可获得较高的持续病毒学应答率。目前国内尚无使用该方案治疗基因1b型患者的报道。本文报告1例基因1b型慢性丙型肝炎青年女性患者使用该方案治疗24周，获得持续病毒学应答，最后临床治愈；但出现一过性胆红素升高、轻度血红蛋白下降，波动于100~110 g/L。
关键词： daclatasvir；asunaprevir；慢性丙型肝炎；基因1b型；治疗

Combined therapy with daclatasvir plus asunaprevir for chronic hepatitis C genotype 1b: a case report

PI Sainan, CHEN Youpeng
Department of Infectious Diseases, First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China

Abstract: The combination therapy with daclatasvir and asunaprevir can achieve a high sustained viral response rate against hepatitis C virus (HCV) genotype 1, but so far this regimen has not been reported in the treatment of Chinese patients with chronic hepatitis C (CHC) genotype 1b. Here we report a case of CHC genotype 1b in a 44-year-old female chinese patient who was treated with this regimen for 24 weeks. The patient showed sustained viral response after the treatment and was clinically cured. During the treatment, the patient experienced a transient elevation of serum total bilirubin accompanied by lowered hemoglobin fluctuating between 100 and 110 g/L.
Key words: daclatasvir; asunaprevir; chronic hepatitis C; genotype 1; therapy

近年来临床上针对HCV直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)的广泛应用，为丙型肝炎的治愈带来了巨大的希望，今后有可能取代聚乙二醇干扰素(PegIFN)加利巴韦林(ribavirin, RBV)P/R原有标准方案，成为一种新的标准治疗[1]。基因1型患者使用P/R治疗，其疗效欠佳，而选择用DAA治疗使持续病毒学应答率提高到90%[2]。在我国流行的HCV基因型为1、2、3、6型，其中以1b亚型为主。作为首个NS5A抑制剂药物daclatasvir和强效NS3A蛋白酶抑制剂asunaprevir联合使用24周，对P/R无法耐受和无应答的基因1b型慢性丙型肝炎患者的SVR率分别为87.4%、80.5%[3]。目前我国还没有批准DAA类药物上市，本文就1例基因1b型慢性丙型肝炎(CHC)患者使用daclatasvir与asunaprevir联合治疗24周，并进行24周随访，以期为今后我国患者的应用提供一些帮助。

1 病例资料

1.1 一般资料

李某，女性，44岁，家庭主妇。2013年10月24日因妊娠30周来我院产科门诊，检测抗-HCV阳性，HCV RNA载量1.95×10^8 IU/mL，ALT 33 U/L，AST 27 U/L；于2014年1月6日妊娠37周时，复测ALT 67 U/L，AST 52 U/L，HCV RNA载量2.73×10^6 IU/mL；无厌油、乏力、恶心、呕吐、食欲减退、腹胀、尿黄等不适，未使用药物治疗。1999年曾因产后大出血行输血治疗，丈夫身体健康，抗-HCV阴性。2014年12月自行去日本一家医院就诊，确诊为HCV基因1b型。在日本医生建议下，于2015年1月起联合daclatasvir 60 mg，qd和asunaprevir 100 mg，bid治疗，疗程24周；随后一直在我院感染科定期监测血液学、生化学、HCV RNA及不良反应，随访至结束治疗后24周。

体格检查：T：36.6℃；BP：122/68 mmHg；P：80次/分；R：18次/分。

无贫血貌，皮肤、巩膜无黄染，无皮下出血点及瘀斑，无肝掌、蜘蛛痣，全身浅表淋巴结未触及肿大，胸廓无畸形，双肺未见异常。心界无扩大，律齐整，各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹软，未见胃肠蠕动波，无压痛及反跳痛，肝脾肋下未触及，肝肾区无叩击痛。

1.2 治疗与随访结果

在治疗期间及随访6个月，患者无头痛、发热、腹

收稿日期：2016-06-12
作者简介：皮赛男，在读硕士研究生，E-mail: 874345904@qq.com
通信作者：陈友鹏，教授，博士生导师，电话：020-38688205，E-mail: youpeng.chen@163.com

泻、乏力、皮疹、鼻咽炎等常见不良反应，治疗及随访期间凝血功能及转氨酶正常；于治疗第3周（即15 d）时，出现总胆红素轻度升高，第5周起恢复正常，直到随访结束；于第17周时，出现血红蛋白（Hb）轻度下降，至随访结束时，波动在100~110 g/L之间，期间未进行促红细胞生成素等药物治疗。于第4周末（28 d）时检测HCV RNA转阴，于12周、24周时复测HCV RNA均为阴性，直到随访结束6月；结束治疗后24周时，使用罗氏combas试验检测HCV RNA为阴性（<15 IU/mL）。本例患者为临床治愈。

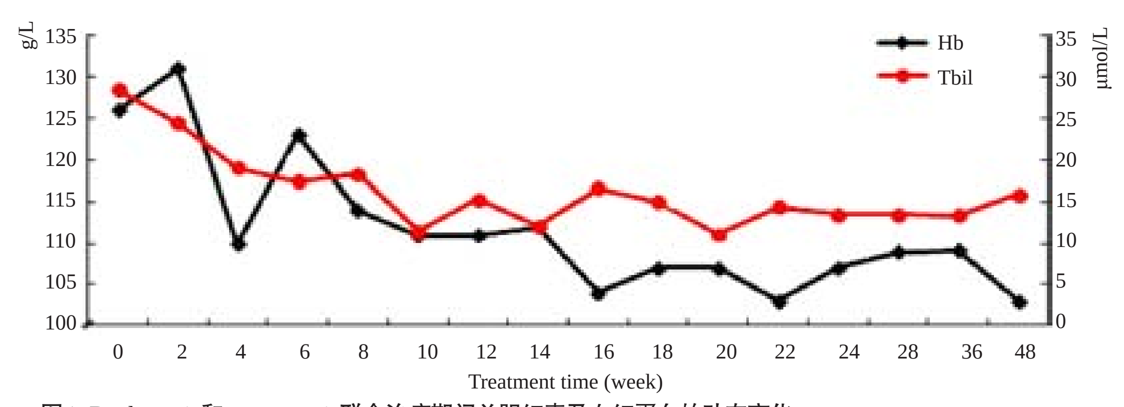


图1 Daclatasvir和asunaprevir联合治疗期间总胆红素及血红蛋白的动态变化

Fig.1 Changes of serum total bilirubin and hemoglobin in the patient during combination treatment with daclatasvir plus asunaprevir.

2 讨论

越来越多的DAAs用于CHC的临床治疗，现有的研究表明DAAs可以提高疗效，并获得持久的病毒清除能力[4]。2014年2月FAD通过的daclatasvir与asunaprevir联合方案用于治疗基因1b型CHC患者。然而，目前我国针对HCV感染的标准治疗局限于P/R方案，尚无使用daclatasvir与asunaprevir联合方案治疗基因1b型CHC患者的报道。

2012年Chayama等[5]首次报道了无IFN抗HCV方案，该研究纳入10例P/R无应答的基因1b型CHC患者，予daclatasvir+asunaprevir治疗24周，治疗结束随访至24周时的SVR率高达100%。2014年一项三期临床研究表明，这2种药物联合治疗24周对基因1b型CHC初治、既往对PegIFN联合RBV无应答或不能耐受患者的SVR分别达90%、82%；且不同性别、年龄、民族、生理指标、IL28B基因型的SVR没有差异，肝硬化患者和非肝硬化患者SVR相似[6]。目前daclatasvir+asunaprevir联合方案对所有基因1b型患者疗程均为24周。此2种药物联合方案展示了比PegIFN a和（或）RBV治疗时更短的疗程、更高的SVR率、更少的血液学毒性和不良事件的发生率，及更好的耐受能力[4-6]。联合治疗期间最常出现的不良反应为头痛、发热、腹泻、乏力、皮疹、鼻咽炎，为轻到中度，可有转氨酶及胆红素的升高、血红蛋白下降，常呈可逆性，治疗停止后可恢复正常；仅1%的患者因无法耐受不良反应而停药[4-6]。

本例HCV基因1b型青年女性患者使用该联合方案治疗24周，HCV RNA在第4周末转阴，随访至治疗结束后6个月，无病毒学突破和复发，为临床治愈。患者对此药耐受良好，未出现头痛、发热、腹泻、乏力、皮疹、鼻咽炎等常见的不良反应，却表现为胆红素一过性升高，同时血红蛋白轻度下降，且停药6月仍然未恢复正常水平，其原因不明，需进一步观察，并引起临床上重视。总之，基因1 b型HCV感染者通过此联合方案治疗能获得较高的病毒应答率，同时具有不良反应少、耐受力好等优点，这一方案有可能为我国基因1b型慢性丙型肝炎患者治疗开创了新的途径。

参考文献：

[1] 国家"重大新药创制"科技重大专项"重大疾病新药临床评价研究综合技术平台建设"课题组.丙型肝炎直接抗病毒药物临床试验评价专家建议[J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 24(3): 161-4.

[2] WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection: Updated version. Geneva: World Health Organization. 2016, Apr.

[3] Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection[J]. Hepatology, 2014, 59(6): 2083-91.

[4] Suzuki Y, Ikeda K, Suzuki F, et al. Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options[J]. J Hepatol, 2013, 58(4): 655-62.

[5] Chayama K, Takahashi S, Toyota J, et al. Dual therapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1b-infected null responders[J]. Hepatology, 2012, 55(3): 742-8.

[6] Manns M, Pol S, Jacobson IM, et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study[J]. Lancet, 2014, 384(9954): 1597-605.

（编辑：经 媛）